细胞代谢过程中的酶促糖基化及其功能*

刘啸尘　刘护　张良　李春**

(北京理工大学生物工程系生物转化与合成生物系统研究室，北京 100081)

摘要: 细胞代谢过程中多样的生化修饰反应能够精细调控细胞的活力与功能，其中，酶促糖基化是细胞代谢调控过程中普遍存在的一种分子修饰，对维持和调节细胞功能具有重要影响。糖基转移酶通过将糖基供体的糖基转移至相应的受体分子来实现糖基化修饰。受体分子经过糖基化修饰会改变其在细胞内稳定性、溶解性和区域定位等特性，并在调节细胞周期、信号传导、蛋白表达调控、应答反应和清除细胞异物等诸多生物过程中起着重要作用。简要介绍了细胞代谢过程中糖基转移酶超家族的分类、命名和催化机理。重点阐述细胞中蛋白质类生物大分子和小分子化合物的糖基化反应及其在细胞代谢过程中的功能。展望了细胞中糖基化反应及糖基转移酶在人类健康、医药产品、工业催化、食品和农业等领域的应用前景。

关键词: 细胞　代谢过程　酶　糖基化反应　蛋白质　小分子代谢物

中图分类号: Q53

细胞代谢过程中发生的多种生物化学反应不仅能够为生命机体提供生存所需要的物质和能量，而且能够精细调控细胞内各种生物过程以适应复杂多变的外界环境。其中，糖基化反应是生物代谢调控过程中重要的分子修饰反应机制之一，直接或间接参与有机体的多项生命活动[1]。糖基化反应普遍发生在细胞内的各种细胞器中。在原核细胞中，大部分糖基化反应发生在细胞质，质膜和周质空间内；在真核细胞中，糖基化反应常发生在细胞核、细胞质、高尔基体、内质网和细胞膜等部位。

细胞内糖基化反应是由糖基转移酶催化糖基从供体分子转移到受体分子上来完成的。糖基供体主要包括各种核苷酸二磷酸糖，磷酸糖，二糖等。受体分子包括细胞内的生物大分子如蛋白质，脂类，多糖等，和细胞内小分子化合物如激素分子、次生代谢物、内源毒素等。糖基化反应对蛋白质维持构象稳定、亚细胞定位、识别与结合受体以及发挥正常的生理功能具有重要意义[2]。同时，糖基化修饰能够改变小分子化合物在细胞内的物理化学特性、水溶性和转运特性[3]，并降低或消除细胞内源或外源物质的毒性。因此，糖基化反应对调节细胞代谢平衡、维持细胞正常生长发育等生物过程具有重要意义[4]。

本文主要概述糖基转移酶的分类、结构和催化机理，重点介绍细胞中蛋白质类生物大分子和小分子次生代谢产物的糖基化修饰反应以及对细胞代谢过程的影响，并对当前糖基转移酶及其催化的糖基化反应在人类健康和工业、农业等发展领域的应用前景进行了讨论。

1. 糖基转移酶与糖基化修饰

1.1 糖基转移酶

糖基转移酶（Glycosyltransferase, GT，EC：2.4.x.y）广泛存在于真核生物，细菌，古生菌和病毒体等所有生命细胞体内，催化糖基化反应形成相应的糖苷键[5]。通过分析各种生物基因组数据发现，生物基因组中约

收稿日期：
* 国家自然科学基金（21506011 和 21606019）及国家杰出青年科学基金(21425624)。
**通讯作者，电子信箱:。E-mail：lichun@bit.edu.cn。

1%的基因编码糖基转移酶[6]，说明糖基转移酶及其催化的糖基转移反应在生物体中广泛存在并具有重要意义。迄今为止，CAZy 数据库(CAZy, http://afmb.cnrs-mrs.fr/CAZY/)中已记录了超过 26000 条来自不同生物的糖基转移酶基因，根据同源性不同，这些糖基转移酶被分为 100 多个家族。此外，还有超过 5000 条未被分类的糖基转移酶。在糖基转移酶家族中有一大类糖基转移酶以尿苷二磷酸糖基（UDP-sugar）为糖基供体，被称为尿苷二磷酸糖基转移酶（UGTs）。其命名方式如图 1 所示，其中代表家族的阿拉伯数字

UGT 1 A 3

a b c d

图 1 尿苷二磷酸糖基转移酶超家族的命名方式

总体被分为四部分，a 部分的“UGT”代表尿苷二磷酸糖基转移酶，b 部分的数字“1”代表 UGT 中的一个家族，，c 部分的大写字母“A”代表亚家族，d 部分的数字“3”代表亚家族中某一种特定的糖基转移酶。

Fig. 1 Naming of UGT families

UGT1A3 is divided into four parts. a: "UGT" on behalf of uridine diphosphate glycosyltransferase, b: "1" represents a UGT family, c: "A" on behalf of the subfamily, d: "3" represents a particular glycosyltransferase in the subfamily.

表 1 UGT 中不同家族所对应的生物物种

Table 1 biological species in different UGT families

家族	物种
1-8	哺乳动物
9-27	无脊椎动物
31-50	昆虫
51-70	真菌
71-100	植物
101-200	细菌
201	为昆虫类的节肢动物

与物种之间的对应关系如表 1 所示[7]。根据糖基转移酶的三维拓扑结构的不同，可将糖基转移酶分为 GT-A 型、GT-B 型和 GT-C 型。根据催化过程中形成的过渡态的不同，糖基转移酶的作用机制包括单分子亲核取代反应机制（S_N1-like mechanism），双分子亲核取代反应机制（S_N2-like mechanism），分子间亲核取代反应机制（S_Ni-like mechanism）和双取代反应机制（double-displacement mechanism）[8]。细胞内各种糖基转移酶通过上述不同作用机制，对特定物质进行糖基化修饰，细胞内的蛋白质等生物大分子和小分子代谢物的糖基化反应无时无刻不在进行，是维持细胞代谢过程平衡，稳定和保护细胞的重要机制。糖基化修饰作用对细胞代谢过程及其功能影响见表 2。

1.2 蛋白质的糖基化修饰反应

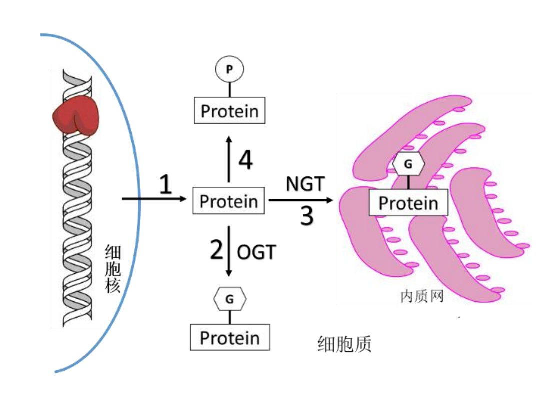


图 2 蛋白质翻译后修饰作用

1：蛋白质的翻译过程；2：蛋白质的 O 糖基化过程，主要发生在细胞质和细胞核等；3：蛋白质的 N 糖基化过程，主要发生在内质网中；4：蛋白质其他翻译后修饰作用。

Fig 2. Protein post-translation modifications

1: protein translation process; 2: protein O glycosylation process, mainly in the cytoplasm and nucleus; 3: protein N glycosylation process, mainly in the endoplasmic reticulum; 4: protein other post-translational modification effect.

蛋白质是细胞内最重要的生物大分子，是细胞生命过程的主要体现者，蛋白质功能的正常发挥确保了细胞代谢过程的正确、有序、高效地运行。蛋白质在细胞内处于动态平衡状态，并存在多种翻译后修饰现象，其中糖基化修饰是蛋白质修饰中最重要、最广泛的一种翻译后修饰反应（图 2）。细胞内超过一半的蛋白质存在糖基化修饰现象，主要包括膜蛋白，信号转导蛋白，转录翻译调控蛋白等[9]。蛋白质经过糖基化修饰后，增加的糖基对其功能具有辅助作用,通过影响蛋白质的整体空间构象来调节蛋白质在细胞内代谢过程中的功能。经糖基化修饰的成熟蛋白质具有保持细胞完整，维持细胞正常生理功能[10]。

蛋白质的糖基化修饰主要包括 N-糖基化和 O-糖基化。N-糖基化是糖基连接在蛋白质天冬酰胺侧链的 N 原子上的修饰作用，而 O-糖基化是糖基连接到蛋白质丝氨酸或苏氨酸羟基的 O 原子上的修饰作用[11]。N-

糖基化是最复杂的糖基化修饰，初始于内质网并最终在高尔基体内形成成熟的糖链结构，而 O-糖基化发生在细胞质或细胞核内。蛋白质的糖基化过程不仅需要高效有序控制糖基的质量和数量，而且必须与蛋白质的运输和分选协调作用，以保证糖基或糖链被精确转移到蛋白质的正确位置[12]。正确的糖基化修饰是蛋白质行使正常功能的基础。糖基化修饰能够影响蛋白质的空间结构、催化、运输和定位功能，还能够影响蛋白质在细胞生物过程中的分子识别、细胞通信、信号转导，细胞的发育和分化等其它重要功能[13, 14]。

1.3 小分子化合物的糖基化反应

细胞中的小分子化合物包括代谢过程中产生的小分子代谢物如甾醇类分子、生物碱类分子、黄酮类分子，维持细胞正常生理状态的激素小分子如植物生长素，分裂素等，和经过细胞转运或胞吞作用吸收的来自外部环境的除草剂，杀虫剂和药物分子等[15]。糖基化修饰不仅作用于生物大分子，还能够将糖基转移到相应的小分子受体上，从而改变小分子化合物的结构、水溶性以及在细胞中的分布情况，将小分子有害物质对细胞的不利影响降到最低[16]。细胞中各类小分子化合物的糖基化修饰在细胞生长发育，防御应答和适应环境等生物过程方面发挥着重要作用。

表 2：糖基化修饰作用对细胞代谢过程的影响

Table 2：Effect of glycosylation on cell metabolism process

受体分子	细胞代谢过程的影响	实 例	参考文献
蛋白质分子	维持蛋白质正常功能	转运蛋白(hTPPT) N-糖基化异常丧失了其对硫胺素焦磷酸的转运功能。	[19]
蛋白质分子	维持细胞结构稳定	细菌细胞膜和细胞外区域的蛋白糖基化水平下降抑制细菌的生长。	[21]
蛋白质分子	调节基因转录与表达	蛋白 SCAP 发生糖基化修饰后激活脂肪合成基因的表达。	[24]
蛋白质分子	调节细胞周期	周期调控蛋白 c-Myc 糖基化后可以促进细胞周期进程。	[28]
蛋白质分子	参与信号转导	细胞内 β-catenin 蛋白糖基化最终导致 Wnt/β-catenin 途径是信号通路关闭。	[32]
小分子化合物	消除小分子化合物细胞毒性	对棉子酚进行糖基化修饰的作用会消除棉子酚对昆虫细胞的毒性。	[35]
小分子化合物	参与胁迫应答反应	对小分子花青素的糖基化修饰作用会显著增强植物对干旱和盐胁迫的耐受性。	[42]
小分子化合物	调节激素平衡	拟南芥中通过糖基转移作用调节脱落酸浓度，维持其在细胞中的内稳态。	[45]

糖基化修饰可以稳定小分子化合物的结构，增加水溶性并且影响小分子在细胞内的空间分布。从化学结构上来看，这些小分子一般含有羟基（-OH），羧基（-COOH），氨基（$-NH_2$）和巯基（-SH）等基团，这些基团使得小分子极其活跃，容易攻击细胞中的蛋白质，脂类等，从而影响细胞的生物过程。糖基化反应通过将糖基转移到这些活性基团上实现稳定小分子化学性质的功能。同时，引入的糖基结构还会增强这些分子的水溶性。糖基化修饰的小分子由于结构稳定且溶解性增强而被转移到细胞特定区域内。植物细胞中的液泡含有多种转运蛋白，能够将糖基修饰的小分子转移到液泡内，是储存糖基化修饰分子的最重要场所。细胞会将这些分子先糖基化再贮存到细胞的特殊位置如液泡内。最近的研究发现，拟南芥细胞的液泡中存在多种糖基化修饰的酚醛类小分子[17]。玉米细胞会产生一种含氮苯并恶嗪衍生物，这种化合物能防御节肢动物，避免其对玉米的破坏。含氮苯并恶嗪衍生物经糖基化修饰后储存在玉米细胞的液泡内[18]

2. 蛋白质的糖基修饰及其功能

2.1 维持蛋白质功能

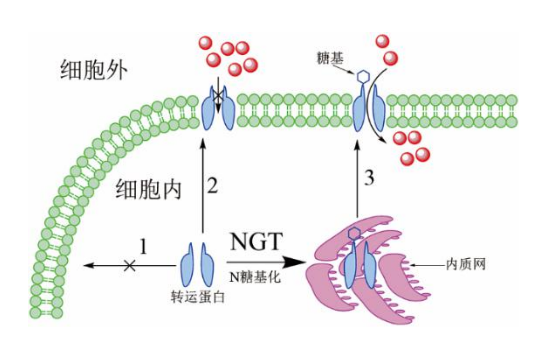


图 3 转运蛋白的糖基化修饰维持其正常功能

1：未被糖基化的转运蛋白质在细胞膜定位失败；2：未被糖基化的转运蛋白质虽然能定位到细胞膜但不能维持其正常功能；3：糖基化后的成熟蛋白能够正确定位到细胞膜并行使其正常功能。

Fig 3. Transporter protein glycosylation maintaining its normal function

1: Transporter protein unglycosylated failed in cell membrane localization; 2: Transporter protein unglycosylated cannot maintain its normal function although localized in cell membrane; 3: Mature transporter protein by glycosylated modification can be correctly positioned to the cell membrane and maintain its normal function.

蛋白质的糖基化修饰能够通过稳定其构象或正确定位到细胞特定位置来维持正常的功能（见图 3）。硫胺素是细胞线粒体中能量代谢过程必不可少的辅因子，但无法在体内直接合成，主要来源于体外摄入。最近研究发现来源于人结肠细胞膜的硫胺素焦硫酸转运蛋白能够吸收大肠内微生物产生的硫胺素焦硫酸[19]。进一步的研究证实该转运蛋白是一种被糖基化修饰的蛋白，在加入抑制剂或者对糖基化位点进行突变之后，该转运蛋白无法维持其在细胞膜上的稳定构象，从而丧失了对硫胺素焦磷酸的吸收功能[19]。蛋白质糖基化修饰对维持细胞代谢过程平衡发挥着重要作用，蛋白质糖基化异常可引起细胞代谢过程异常甚至导致细胞死亡。对抗癌药物白藜芦醇抗癌机理的研究发现，白藜芦醇可以通过干扰卵巢癌细胞中蛋白质的 N-糖基化修饰来使癌细胞凋亡[20]。通过对禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*)的 N-糖蛋白组学进行系统综合定量分析发现，经过杀菌剂处理的禾谷镰刀菌在细胞壁，细胞膜和细胞外区域的蛋白糖基化水平显著下降[21]。糖基化修饰可以将蛋白质定位到细胞的特定区域来发挥功能。KCC4 是细胞膜上的协同转运蛋白，能够转运钾离子和氯离子，对调节细胞容积和维持细胞内氯离子平衡非常重要[22]。对该蛋白的研究发现，KCC4 蛋白的 331 位和 344 位的天冬酰胺上存在糖基化修饰，突变研究表明，该糖基化修饰能够将 KCC4 蛋白准确定位到细胞膜上，从而发挥正常的转运功能[23]。

2. 2 参与基因转录与翻译

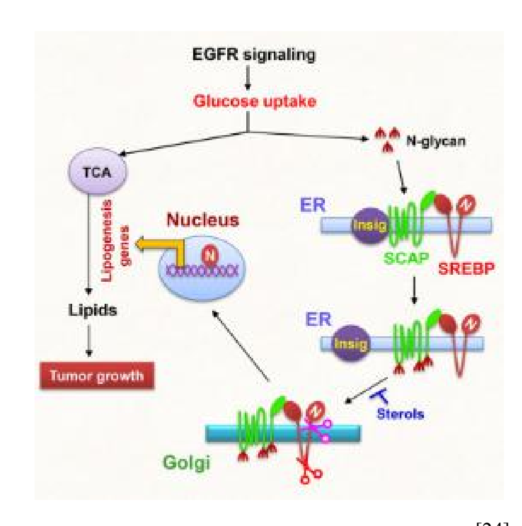


图 4 蛋白质糖基化反应参与基因转录与翻译[24]

Fig 4. Protein glycosylation involved in gene transcription and translation[24]

蛋白质糖基化修饰可以通过激活或阻遏基因转录与翻译来实现对细胞内某一代谢过程的调控。细胞的癌变往往伴随着葡萄糖的过度消耗和脂肪的合成，最近研究表明，葡萄糖介导的裂解激活蛋白 SCAP 发生 N-糖基化修饰后能够结合促进脂肪合成的转录因子 SREBPs 蛋白，形成 SCAP/SREBP 复合体，并从内质网转移到高尔基体，再经过一系列反应过程最终激活脂肪合成基因的表达[24]。在此过程中糖基化修饰不仅激活了 SCAP 蛋白的功能，而且辅助 SCAP/SREBP 复合体实现了由内质网到高尔基体的转移和定位,最终调节目标基因的转录与翻译（图 4）。KEAP1 蛋白是细胞氧化应激代谢过程中的重要调控因子。该蛋白与转录激活因子 NRF2 相结合，平衡 NRF2 在细胞中的浓度，防止过量的 NRF2 进入细胞核激活抗氧化靶基因的转录与表达。最近研究表明，当 KEAP1 蛋白 104 位丝氨酸被糖基化后，会将结合在该蛋白上的 NRF2 蛋白进行泛素化并进行水解，进而下调抗氧化靶基因的转录与表达[25]。

2. 3 调节细胞周期

细胞中的某些特定蛋白质的糖基化位点同时也是其他翻译后修饰位点或毗邻位点。细胞质中一些细胞

周期中蛋白质和信号转导相关蛋白的O-糖基化位点也是该蛋白发生磷酸化的位点[26]。细胞周期中蛋白质的糖基化修饰是动态变化的，因此通过糖基化修饰来竞争性地抑制其他翻译后修饰也是蛋白质参与代谢过程中调节细胞周期的重要形式。c-Myc 蛋白为细胞周期调控蛋白并且能感知细胞外营养的变化[27]，在外界营养丰富或有抗原刺激的情况下，免疫 T 细胞会增加 c-Myc 蛋白的表达量[28]。c-Myc 蛋白 58 位苏氨酸是 O-糖基化和磷酸化的竞争结合位点[29]，当该位点被糖基化后，c-Myc 蛋白被保护，进而可以促进细胞周期进程，使 T 细胞不断增殖、分化和更新来清除抗原（图 5）。而当 c-Myc 蛋白第 58 位苏氨酸没有糖基保护时会被磷酸化，磷酸化后的 c-Myc 蛋白被降解，阻止细胞进一步增殖。

2.4 参与信号转导

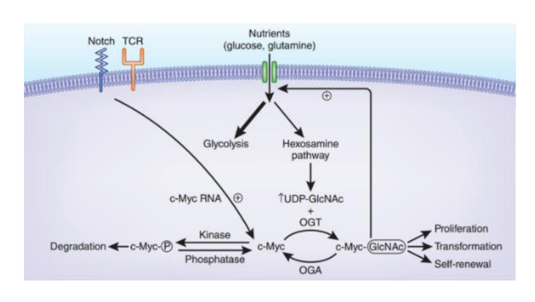


图 5 蛋白质糖基化反应调节细胞周期[28]

Fig 5. Protein glycosylation regulating cell cycle[28]

蛋白质的糖基化修饰还能够在细胞代谢中发挥信号转导功能，来调节细胞生长和其他多种生物过程。阿拉伯半乳糖蛋白(AGP)是植物细胞壁中的糖蛋白，对植物的生长发育，花粉管的生长以及对盐类胁迫的耐受性都很重要[30]。最近的研究表明细胞壁上的 AGP 蛋白被糖基化修饰后，会作为一种信号，经过信号转导，激活植物细胞内的生长因子和纤维素合酶，从而促进植物根的生长和细胞壁的形成并增强种子外壳的粘液连接功能[31]。蛋白质的糖基化反应在代谢过程中不仅能够激活作用，对某些信号通路还有抑制作用。Wnt /β-catenin 途径是信号通路的经典途径，控制多种代谢过程如细胞的生长、分化、凋亡和自我更新等。该通路作用原理为细胞外的 Wnt 蛋白激活细胞膜上受体使细胞内β-catenin 蛋白的积累，并向核内转移。β-catenin 蛋白与其他转录因子蛋白形成转录因子复合体，最终激活靶基因的表达。

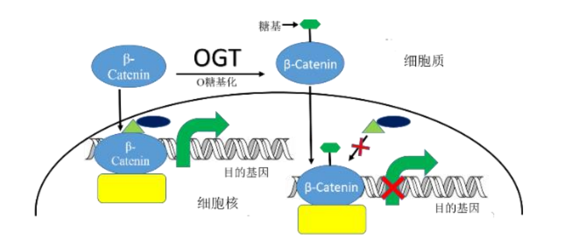


图 6 β-catenin 蛋白糖基化参与 Wnt/β-catenin 信号通路的转导

Fig 6. β-catenin glycosylation involved in the transduction of Wnt / β-catenin signaling pathway

最近研究表明，人类神经营养因子受体 p75（p75NTR）结合蛋白 NRAGE 可以导致β-catenin 蛋白进行 O 糖基化，糖基化后的β-catenin 蛋白虽然可以与 DNA 紧密结合，但不能与 PYGO 蛋白形成转录因子复合体，所以不能激活目标基因的表达，最终导致 Wnt/β-catenin 途径是信号通路关闭（图 6）[32]。此外，蛋白质的糖基化修饰还能够影响微生物的运动，粘连和侵染宿主细胞等其他生物过程[33]。

3. 小分子化合物的糖基修饰及其功能

3.1 清除毒性污染物

细胞在代谢过程中自身会产生一些内源小分子毒性物质，也会将外源环境中的小分子污染物，除草剂，杀虫剂和其他有毒小分子化学品摄入胞内。糖基化修饰作用是消除或降低细胞内小分子毒性物质的重要机制[34]。细胞中糖基转移酶通过对毒性小分子进行糖基化修饰，改变其生理活性从而降低或消除其细胞毒性（图 7）。棉花细胞中的棉子酚是一种倍半萜烯二聚体，对昆虫有毒害作用，但有两种螟蛉虫的幼虫能够在棉花植株上生长，研究者在它们的排泄物中发现了糖基化修饰的棉子酚化合物，说明这两种昆虫的细胞内存在能够对棉子酚进行糖基化修饰的酶，通过糖基化作用消除了棉子酚的毒性[35]。上文提到的含氮苯并恶嗪衍生物同样对昆虫有毒害作用，而对其具有耐受性的昆虫也主要通过糖基化修饰作用来消除其毒性[18]。在植物细胞中，糖基转移酶的过量表达能够去除镰刀霉产生的小分子毒素脱氧雪腐镰刀菌醇[36]。

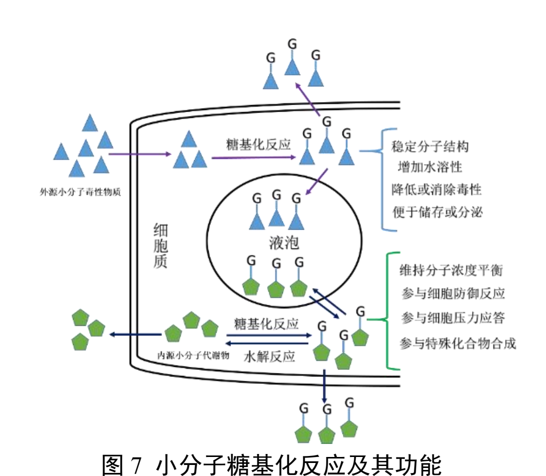


图 7 小分子糖基化反应及其功能

Fig 7. Small molecule metabolites glycosylation reaction and its function

3.2 参与胁迫应答反应

细胞代谢过程中会受到各种环境的胁迫，包括非生物的胁迫如机械力，温度，盐离子，干旱等，和生物的胁迫如其他生物的入侵等。糖基化修饰小分子化合物是细胞防御反应和压力应答的重要机制之一。最近的研究表明，植物细胞中单体木质醇的糖基化修饰对细胞壁正常木质化形成木质素至关重要[37]。植物细胞的木质素是细胞壁的重要组成成分，不仅对植物细胞有机械支撑作用，可以抵抗外界机械压力，而且还能阻止细菌真菌等微生物对植物细胞的入侵[38]。研究表明，在印度人参（*Withania somnifera*）中过表达催化甾醇类分子糖基化的糖基转移酶 WsSGTL1，使得睡茄交酯和甾醇类分子糖基化，能够促进植物生长，并提高植物的生物和非生物抗性[39]。该糖基转移酶基因在拟南芥中的表达也证明转入该基因的植物能够抵抗外界各种环境的胁迫，如热胁迫，冷胁迫和盐胁迫等[40]。植物中的花青素甙是提高植物对外界胁迫能力的另一类化合物。在拟南芥中过表达 UGT79B2/B3 基因，该基因编码的糖基转移酶能够将鼠李糖转移到花青素 C3 的羟基上形成花色素甙[41]。研究表明，随着花色素甙的积累，植物对干旱和盐胁迫的耐受性显著增强[42]。很多小分子对细胞的生长防御是十分必要的，如植物细胞会产生一些防御型小分子，阻止微生物，昆虫或其他动物入侵。拟南芥在遭到其他微生物入侵时，叶片细胞内会产生超敏应答，积累大量糖基化修饰的苯丙烷衍生物来应对其他生物入侵[42]。当玉米受到昆虫破坏时，液泡中贮存的糖基化含氮苯并恶嗪衍生物会暴露到细胞质中，被细胞质中的糖苷酶水解，去糖基化后的含氮苯并恶嗪衍生物被昆虫食入后，会对昆虫产生毒害作用[43]。

3.3 调节激素平衡

细胞中的激素分子一般是亲脂类小分子，在细胞内发挥重要作用。激素水平的调节对于细胞代谢过程，生长发育和细胞对环境变化的适应性具有广泛的影响。小分子激素类化合物的糖基化修饰是调节细胞内激素水平的重要机制之一。植物细胞中除了乙烯外，其他植物激素，如生长素（IAA），脱落酸（ABA），细胞分裂素（CKs），油菜素内酯（BRs）和压力胁迫相关激素水杨酸等的糖基化修饰均有报道[44]。糖基化修饰的调节机制无需从头合成激素分子，而是通过一步糖基化反应来暂时激活或阻断激素分子的功能。因此，这种调节机制能够对来自细胞内外的信号做出快速应答，并在应答过后使得激素分子迅速恢复到内稳态水平。脱落酸对植物的生长发育具有重要作用，并且其发挥作用与浓度密切相关。在拟南芥中表达 UGT71C5 基因，并将该基因的表达量下调，使得脱落酸在植物体内的浓度上升而其糖基化产物减少；而 UGT71C5 基因的过量表达，使得脱落酸浓度下降而其糖基化产物增加。因此，拟南芥中的糖基转移酶 UGT71C5 能够通过糖基转移作用调节脱落酸浓度，维持其在细胞中的内稳态[45]。最近在拟南芥中发现 UGT74D1 基因的表达产物可以调节植物生长素类的激素分子，将糖基转移至吲哚-3-丁酸[IBA]，吲哚-3-丙酸[IPA]，吲哚-3-乙酸[IAA]和萘乙酸等生长素类的激素分子上[46]。

此外，小分子化合物的糖基化对植物的生长繁殖也十分重要。糖基化修饰能改变植物果实的风味，花的颜色和气味等性状[47, 48]，有利于吸引昆虫和动物，完成植物授粉和种子的传播。

4. 结论与展望

糖基化反应是细胞代谢过程中的一类重要反应， 糖基化反应是细胞代谢过程中的一类重要反应，代谢过程中产生的生物大分子和小分子化合物都能被糖基化修饰。糖基转移反应参与多种细胞生物过程，对细胞正常生长发育，应对复杂多变的外界环境具有重要作用。糖基转移反应主要由糖基转移酶催化完成，目前关于糖基转移酶的研究主要集中在糖基转移酶的挖掘和生理化学特性的表征层面，较少涉及其在细胞代谢网络中的综合作用，而对于细胞代谢网络中糖基化修饰的

功能研究对于我们了解相关疾病的致病机理以及药物开发至关重要。例如，癌细胞中某些特殊蛋白质的异常糖基化修饰能够为疾病的早期诊断提供依据[49]。对某些致病微生物的糖基转移作用的研究有助于开发和研制相应糖基转移酶的抑制剂，用于治疗由该致病菌引起的病变[50]。在药物开发方面，糖基化的蛋白质药物和小分子药物也越来越受到关注。免疫球蛋白（IgG）和单克隆抗体(mAb)等蛋白质药物的糖基化修饰对其功效，稳定性和效应功能至关重要[51-53]。因此，如何利用糖基化修饰得到糖型均一、质量可靠的蛋白质药物是今后研究的热点和难点。而小分子药物的糖基修饰可以增强其靶向作用，提高生物利用度，增强水溶性，增强药效和降低副作用，是今后小分子药物改造的重要方式之一[54]。

酶作为一种高效、环境友好的催化剂被广泛应用于工业催化生产过程。对酶分子的糖基化修饰可以增加其结构的稳定性，降低工业生产成本[55]，为今后利用蛋白质工程手段改造工业酶制剂提供了新思路。随着不同种类和功能的糖基转移酶的发现，利用微生物细胞工厂生产糖基化修饰的高附加值产品，将成为今后工业催化生产的重要内容之一。另外，酶法糖基化也是改善食品添加剂的重要手段。目前已报到了糖基化反应对甜菊苷、橙皮苷及芦丁苷等食品添加剂的改性研究[56]。糖基化用于食品改性的研究虽然刚刚起步，却已展现出广阔的应用前景。此外，农业上对糖基化修饰在植物抗逆和抗病虫过程中作用机制的研究能够有效指导农作物和植物的遗传改良、防病抗虫等工作。

参考文献

[1] DE BRUYN F, MAERTENS J, BEAUPREZ J, et al. Biotechnological advances in UDP-sugar based glycosylation of small molecules [J]. Biotechnology Advances, 2015, 33(2): 288-302.

[2] DENNIS J W, GRANOVSKY M, WARREN C E. Protein glycosylation in development and disease [J]. Bioessays, 1999, 21(5): 412-21.

[3] TIWARI P, SANGWAN R S, SANGWAN N S. Plant secondary metabolism linked glycosyltransferases: An update on expanding knowledge and scopes [J]. Biotechnology Advances, 2016, 34(5): 714-39.

[4] OHTSUBO K, MARTH J D. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease [J]. Cell, 2006, 126(5): 855-67.

[5] CAMPBELL J A, DAVIES G J, BULONE V, et al. A classification of nucleotide-diphospho-sugar glycosyltransferases based on amino acid sequence similarities [J]. Biochemical Journal, 1997, 326(929-39.

[6] COUTINHO P M, DELEURY E, DAVIES G J, et al. An evolving hierarchical family classification for glycosyltransferases [J]. Journal of Molecular Biology, 2003, 328(2): 307-17.

[7] BOCK K W. The UDP-glycosyltransferase (UGT) superfamily expressed in humans, insects and plants: Animal-plant arms-race and co-evolution [J]. Biochemical Pharmacology, 2016, 99(11-7.

[8] LIANG D M, LIU J H, WU H, et al. Glycosyltransferases: mechanisms and applications in natural product development [J]. Chemical Society Reviews, 2015, 44(22): 8350-74.

[9] WIEDERSCHAIN G Y. Glycobiology: Progress, problems, and perspectives [J]. Biochemistry-Moscow, 2013, 78(7): 679-96.

[10] BOND M R, HANOVER J A. A little sugar goes a long way: The cell biology of O-GlcNAc [J]. Journal of Cell Biology, 2015, 208(7): 869-80.

[11] VAN DEN STEEN P, RUDD P M, DWEK R A, et al. Concepts and principles of O-linked glycosylation [J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 1998, 33(3): 151-208.

[12] ZHANG X Y, WANG Y Z. Glycosylation Quality Control by the Golgi Structure [J]. Journal of Molecular Biology, 2016, 428(16): 3183-93.

[13] ZHANG X L. Roles of glycans and glycopeptides in immune system and immune-related diseases [J]. Current Medicinal Chemistry, 2006, 13(10): 1141-7.

[14] TAKEUCHI H, HALTIWANGER R S. Role of glycosylation of Notch in development [J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2010, 21(6): 638-45.

[15] BOWLES D, ISAYENKOVA J, LIM E K, et al. Glycosyltransferases: managers of small molecules [J]. Current Opinion in Plant Biology, 2005, 8(3): 254-63.

[16] RAI A, UMASHANKAR S, RAI M, et al. Coordinate Regulation of Metabolite Glycosylation and Stress Hormone Biosynthesis by TT8 in Arabidopsis [J]. Plant Physiology, 2016, 171(4): 2499-515.

[17] DIMA O, MORREEL K, VANHOLME B, et al. Small Glycosylated Lignin Oligomers Are Stored in Arabidopsis Leaf Vacuoles [J]. Plant Cell, 2015, 27(3): 695-710.

[18] MAAG D, DALVIT C, THEVENET D, et al. 3-beta-D-Glucopyranosyl-6-methoxy-2-benzoxazolinone (MBOA-N-Glc) is an insect detoxification product of maize 1,4-benzoxazin-3-ones [J]. Phytochemistry, 2014, 102(97-105.

[19] NABOKINA S M, SUBRAMANIAN V S, SAID H M. The human colonic thiamine pyrophosphate transporter (hTPPT) is a glycoprotein and N-linked glycosylation is important for its function [J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes, 2016, 1858(4): 866-71.

[20] GWAK H, KIM S, DHANASEKARAN D N, et al. Resveratrol triggers ER stress-mediated apoptosis by disrupting N-linked glycosylation of proteins in ovarian cancer cells [J]. Cancer Letters, 2016, 371(2): 347-53.

[21] YU L Y, HE H B, HU Z F, et al. Comprehensive quantification of N-glycoproteome in Fusarium graminearum reveals intensive glycosylation changes against fungicide [J]. Journal of Proteomics, 2016, 142(82-90.

[22] LAUF P K, ADRAGNA N C. K-CI cotransport: Properties and molecular mechanism [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2000, 10(5-6): 341-54.

[23] WENG T Y, CHIU W T, LIU H S, et al. Glycosylation regulates the function and membrane localization of KCC4 [J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research, 2013, 1833(5): 1133-46.

[24] CHENG C M, RU P, GENG F, et al. Glucose-Mediated N-glycosylation of SCAP Is Essential for SREBP-1 Activation and Tumor Growth [J]. Cancer Cell, 2015, 28(5): 569-81.

[25] CHEN P-H, SMITH T J, WU J, et al. Glycosylation of KEAP1 links nutrient sensing to redox stress signaling [J]. The EMBO journal, 2017,

[26] WELLS L, VOSSELLER K, HART G W. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: Signal transduction and O-GlcNAc [J]. Science, 2001, 291(5512): 2376-8.

[27] BARRON C C, BILAN P J, TSAKIRIDIS T, et al. Facilitative glucose transporters: Implications for cancer detection, prognosis and treatment [J]. Metabolism-Clinical and Experimental, 2016, 65(2): 124-39.

[28] SWAMY M, PATHAK S, GRZES K M, et al. Glucose and glutamine fuel protein O-GlcNAcylation to control T cell self-renewal and malignancy [J]. Nature Immunology, 2016, 17(6): 712-20.

[29] PRESTON G C, SINCLAIR L V, KASKAR A, et al. Single cell tuning of Myc expression by antigen receptor signal strength and interleukin-2 in T lymphocytes [J]. Embo Journal, 2015, 34(15): 2008-24.

[30] TAN L, SHOWALTER A M, EGELUND J, et al. Arabinogalactan-proteins and the research challenges for these enigmatic plant cell surface proteoglycans [J]. Frontiers in Plant Science, 2012, 3(

[31] BASU D, TIAN L, DEBROSSE T, et al. Glycosylation of a Fasciclin-Like Arabinogalactan-Protein (SOS5) Mediates Root Growth and Seed Mucilage Adherence via a Cell Wall Receptor-Like Kinase (FEI1/FEI2) Pathway in Arabidopsis [J]. Plos One, 2016, 11(1): e0145092.

[32] CHEN Y, JIN L, XUE B, et al. NRAGE induces beta-catenin/Arm O-GlcNAcylation and negatively regulates Wnt signaling [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 487(2): 433-7.

[33] TAN F Y Y, TANG C M, EXLEY R M. Sugar coating: bacterial protein glycosylation and host-microbe interactions [J]. Trends in Biochemical Sciences, 2015, 40(7): 342-50.

[34] YUAN J S, TRANEL P J, STEWART C N. Non-target-site herbicide resistance: a family business [J]. Trends in Plant Science, 2007, 12(1): 6-13.

[35] KREMPL C, SPORER T, REICHELT M, et al. Potential detoxification of gossypol by UDP-glycosyltransferases in the two Heliothine moth species Helicoverpa armigera and Heliothis virescens [J]. Insect Biochemistry and Molecular Biology, 2016, 71(49-57.

[36] POPPENBERGER B, BERTHILLER F, LUCYSHYN D, et al. Detoxification of the Fusarium mycotoxin deoxynivalenol by a UDP-glucosyltransferase from Arabidopsis thaliana [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(48): 47905-14.

[37] LIN J S, HUANG X X, LI Q, et al. UDP-glycosyltransferase 72B1 catalyzes the glucose conjugation of monolignols and is essential for the normal cell wall lignification in Arabidopsis thaliana [J]. Plant Journal, 2016, 88(1): 26-42.

[38] BARROS J, SERK H, GRANLUND I, et al. The cell biology of lignification in higher plants [J]. Annals of Botany, 2015, 115(7): 1053-74.

[39] SAEMA S, RAHMAN L U, SINGH R, et al. Ectopic overexpression of WsSGTL1, a sterol glucosyltransferase gene in Withania somnifera, promotes growth, enhances glycowithanolide and provides tolerance to abiotic and biotic stresses [J]. Plant Cell Reports, 2016, 35(1): 195-211.

[40] MISHRA M K, CHATURVEDI P, SINGH R, et al. Overexpression of WsSGTL1 Gene of Withania somnifera Enhances Salt Tolerance, Heat Tolerance and Cold Acclimation Ability in Transgenic Arabidopsis Plants [J]. Plos One, 2013, 8(4): e63064.

[41] LI P, LI Y J, ZHANG F J, et al. The Arabidopsis UDP-glycosyltransferases UGT79B2 and UGT79B3, contribute to cold, salt and drought stress tolerance via modulating anthocyanin accumulation [J]. Plant Journal, 2017, 89(1): 85-103.

[42] KONIG S, FEUSSNER K, KAEVER A, et al. Soluble phenylpropanoids are involved in the defense response of Arabidopsis against Verticillium longisporum [J]. New Phytologist, 2014, 202(3): 823-37.

[43] MORANT A V, JORGENSEN K, JORGENSEN C, et al. beta-glucosidases as detonators of plant chemical defense [J]. Phytochemistry, 2008, 69(9): 1795-813.

[44] OSTROWSKI M, JAKUBOWSKA A. Udp-Glycosyltransferases of Plant Hormones [J]. Postepy Biologii Komorki, 2013, 40(1): 141-60.

[45] LIU Z, YAN J P, LI D K, et al. UDP-Glucosyltransferase71C5, a Major Glucosyltransferase, Mediates Abscisic Acid Homeostasis in Arabidopsis [J]. Plant Physiology, 2015, 167(4): 1659-U846.

[46] JIN S-H, MA X-M, HAN P, et al. UGT74D1 Is a Novel Auxin Glycosyltransferase from Arabidopsis thaliana [J]. Plos One, 2013, 8(4): e61705.

[47] SONG C K, HONG X T, ZHAO S, et al. Glucosylation of 4-Hydroxy-2,5-Dimethyl-3(2H)-Furanone, the Key Strawberry Flavor Compound in Strawberry Fruit [J]. Plant Physiology, 2016, 171(1): 139-51.

[48] JAAKOLA L. New insights into the regulation of anthocyanin

biosynthesis in fruits [J]. Trends in Plant Science, 2013, 18(9): 477-83.

[49] MIYOSHI E, KAMADA Y. Application of glycoscience to the early detection of pancreatic cancer [J]. Cancer Science, 2016, 107(10): 1357-62.

[50] ZUEGG J, MULDOON C, ADAMSON G, et al. Carbohydrate scaffolds as glycosyltransferase inhibitors with in vivo antibacterial activity [J]. Nature Communications, 2015, 6(1-11.

[51] MULLARD A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2012, 11(6): 426-8.

[52] HE Z, TONG C, GENG F, et al. The Effects of Glycosylation on the Structure and Functional Properties of IgG/IgY [J]. Journal of Chinese Institute Of Food Science and Technology, 2017, 17(4): 174-81.

[53] ZHANG F, XU Z, XU Y, et al. The glycosylation of immunoglobulin G and its alterations in diseases [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2017, 29(4): 319-30.

[54] HUANG G, LV M, HU J, et al. Glycosylation and Activities of Natural Products [J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2016, 16(12): 1013-6.

[55] FENG X, LU B, LI C. Advances in enzyme stability modification [J]. CIESC Journal, 2016, 67(1): 277-84.

[56] 汪胡芳, 莫丽英, 王杏利, et al. 糖基化改性甜菊苷、橙皮苷及芦丁苷作为新型药物载体的研究与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23): 220-7.

Enzymatic Glycosylation and Its Function in Metabolic Process of Cells

LIU Xiao-chen　LIU Hu　ZHANG Liang　LI Chun

(Institute for Biotransformation and Synthetic Biosystem, Department of Biological Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, PR China)

Abstract: The cell viability and functions are finely regulated through various biochemical modification occurred in the metabolism process. Enzymatic glycosylation is a common molecular modification in metabolic regulation and has an important impact on maintaining and regulating cells functions. Glycosyltransferases are enzymes that catalyze the transfer glycosyl moieties from activated donor to a wide and diverse range of acceptor molecules. The glycosylation of the acceptor molecules lead to changes of their intracellular properties such as stability, solubility and regional localization, and thus played important roles in many bioprocesses including cell cycles, signal transduction, protein expression, resistance responses, and clearance of pollutants. The classification, naming and catalytic mechanism of glycosyltransferase superfamily are briefly introduced. Then the glycosylation of protein and small molecule compounds and their functions in metabolic processes are reviewed. At last, when the glycoside was transferred to intracellular biomolecule proteins and small molecule compounds. At last， the application prospects of glycosyltransferases and glycosylation reactions in the fields of human health pharmaceutical products, industrial catalysis, food and agriculture are looked forward.

Key Words: Cell　Metabolic process　Enzyme　Glycosylation reaction　Protein　Small molecule metabolites